

HUBUNGAN KADAR GLUKOSA TERHADAP PERUBAHAN KADAR ASAM URAT, UREUM, DAN KREATININ SERUM PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI MALANG RAYA

Khairul Lizam Dai, Fenti Kusumawardhani Hidayah, Rahma Triliana*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) berperan dalam nefropati diabetik (ND) yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum sehingga dibutuhkan kendali glukosa yang baik untuk menurunkan komplikasi ND. Hubungan kadar glukosa pada kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum belum diketahui sehingga perlu dilakukan penelitian.

Metode: Studi *cross sectional* dengan responden penderita DMT2 tanpa komplikasi berumur >40 tahun. Dibedakan menjadi kelompok glukosa terkontrol (GT) dan glukosa tidak terkontrol (GTT) dengan pemeriksaan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum diukur dengan metode spektrofotometri menggunakan *cobas roche c-111*. Data diuji menggunakan *independent t-test* dan korelasi *spearman* dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$).

Hasil: Didapatkan perbedaan signifikan pada kelompok GT dan GTT dengan parameter kadar HbA1c ($p=0,000$), GDA ($p=0,005$), GDP ($p=0,007$), glukosa ($p=0,040$), asam urat ($p=0,019$), ureum ($p=0,005$), dan kreatinin ($p=0,005$) serum. Terdapat hubungan sedang tidak searah pada kadar HbA1c terhadap kadar asam urat ($r=-0,447$), ureum ($r=-0,459$), dan kreatinin ($r=-0,433$), sementara hubungan kuat tidak searah didapatkan pada GDP terhadap asam urat ($r=-0,706$) dan kreatinin ($r=-0,629$), dan hubungan sedang tidak searah didapatkan pada GDA terhadap asam urat ($r=-0,404$).

Kesimpulan: Kadar glukosa berhubungan dengan perubahan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum penderita DMT2 di Malang raya.

Kata Kunci: *Kendali glukosa, asam urat, ureum, kreatinin, nefropati diabetik.*

*Korespondensi:

Rahma Triliana

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: rahmatriliana@unisma.ac.id

RELATIONSHIP OF GLUCOSE LEVELS ON SERUM URIC ACID, UREA, AND CREATININE LEVELS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELITUS IN MALANG REGION

Khairul Lizam Dai, Fenti Kusumawardhani Hidayah, Rahma Triliana*

*Medical Faculty, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes melitus (T2DM) plays a role in diabetic nephropathy (DN) which is characterized by an increasing of uric acid, urea, and creatinine serum levels so that good glucose control is needed to reduce complications of DN. The relationship of glucose levels in uric acid, urea, and serum creatinine levels has not been known yet, so this research need to be done.

Methods: This research used cross sectional study with > 40 years old T2DM respondents without complications. It was divided into controlled (CG) and uncontrolled glucose (UG) group by examining the levels of serum uric acid, urea, and creatinine levels measured by the spectrophotometric method using Cobas Roche c-111. Data were tested using the independent t-test and spearman correlation with a significance value ($p < 0.05$).

Results: There were significant differences in the CG and UG groups with parameters of HbA1c ($p=0,000$), RBS ($p=0,005$), FBS ($p=0,007$), serum of glucose ($p=0,040$), uric acid ($p=0,019$), urea ($p=0,005$), and creatinine levels ($p=0,005$). There was negative significantly relationship between HbA1c levels and uric acid levels ($r=-0,447$), urea ($r=-0,459$), and creatinine ($r=-0,433$), while strong negative significantly association was found in FBS against uric acid ($r=-0,706$) and creatinine ($r=-0,629$), and moderate negative significantly relationship was found in RBS to uric acid ($r=-0,404$).

Conclusion: Glucose levels had associated in changing the serum uric acid, urea, creatinine levels of levels towards patients with T2DM in Malang Region.

Keywords: Glucose control, uric acid, urea, creatinine, diabetic nephropathy.

*Correspondence to:

Rahma Triliana,

St. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144

e-mail: rahmatriliana@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia.¹ Kriteria DM tipe 2 didasarkan pada kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) $\geq 6,5\%$ atau kadar gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL atau kadar gula darah 2 jam setelah makan (GD2PP) ≥ 200 mg/dL atau gejala klasik hiperglikemi disertai kadar gula darah acak (GDA) ≥ 200 mg/dL.² Berdasarkan data *World Health Organization* (2016), diperkirakan 422 juta orang berusia ≥ 18 tahun menderita DM yang terbanyak berada di Asia Tenggara (96 juta jiwa).³ Di Indonesia, prevalensi penderita DM usia ≥ 15 tahun di tahun 2018 meningkat 2% jika dibandingkan dengan tahun 2013 sedangkan di Jawa Timur, jumlah penderita DM menduduki peringkat ke 5 dari total 34 provinsi di Indonesia.⁵ Di Kota Malang, DM tipe 2 merupakan penyakit terbanyak ke 4 setelah infeksi saluran pernafasan atas (ISPA), hipertensi primer, dan gastritis.⁶ Oleh sebab itu, penyakit DM perlu mendapatkan perlakuan khusus untuk mencegah komplikasi DM baik akut maupun kronis.⁷

Komplikasi akut maupun kronis DM dapat dicegah dengan pengendalian kadar glukosa darah yang baik.⁸ Penderita DM tipe 2 yang gagal mengendalikan kadar glukosa darah dapat menimbulkan kerusakan ginjal/nefropati diabetik yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).^{3, 4} Maka dari itu diperlukan evaluasi fungsi ginjal.

Evaluasi fungsi ginjal dapat dilakukan dengan cara mengukur kadar asam urat, ureum, dan kreatinin darah.⁹ Asam urat dan ureum merupakan produk sisa metabolisme protein yang secara normal sebanyak 70% dan 85% di ekskresikan melalui ginjal.^{10, 11} Namun, peningkatan kadar asam urat dan ureum darah juga dapat terjadi akibat faktor *pre-renal* seperti asupan tinggi protein, perubahan perfusi ginjal, dan lain-lain sehingga kadar asam urat dan ureum darah dianggap kurang spesifik sebagai indikator fungsi ginjal jika dibandingkan dengan kadar kreatinin darah.¹⁰ Kreatinin merupakan hasil metabolisme keratin fosfat (otot) yang 100% nya diekskresikan melalui ginjal.¹² Oleh karena itu, kreatinin dianggap spesifik dalam menilai fungsi ginjal walaupun kurang sensitif karena kadarnya meningkat signifikan apabila terjadi penurunan LFG $>50\%$.¹⁰ Maka dari itu, penilaian parameter asam urat, ureum, dan kreatinin tidak dapat dipisahkan dalam menentukan kelainan ginjal pada penderita DM.

Penelitian untuk melihat hubungan kadar glukosa terhadap kadar albuminuria (tanda nefropati diabetik) pada penderita DM sudah banyak dilakukan.¹³⁻¹⁵ Namun penelitian peran hubungan glukosa terhadap kadar asam urat, ureum, dan kreatinin belum banyak dilakukan, maka perlu dilakukannya penelitian terkait hubungan kadar glukosa terhadap kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum penderita DM tipe 2 di Malang raya.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara *analitic observational* dengan pendekatan *cross sectional* untuk membuktikan bahwa kendali glukosa berperan pada perubahan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin serum penderita DM tipe 2.

Responden penelitian didapatkan melalui PROLANIS dan praktek dokter di Malang raya. Penelitian ini telah memperoleh izin etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Islam Malang dengan No.002/LE.001/01/2020.

Pemilihan dan Pengelompokan Responden Penelitian

Pada penelitian ini digunakan teknik *purposive non random sampling* untuk memilih responden penelitian yang memiliki kriteria DM secara klinis dan laboratoris. Penentuan glukosa terkontrol dan tidak terkontrol disajikan dalam **Tabel 1** dan alur pengelompokan kelompok kendali ditampilkan dalam **Gambar 1**.

Penyusunan Kuisioner Pra Penelitian

Kuisioner dibuat oleh peneliti secara subyektif untuk mendata identitas responden dan *screening* kriteria inklusi dan eksklusi penelitian (**Gambar 1**).

Pemeriksaan Kadar Gula Darah untuk Screening Awal Responden

Gula darah yang diukur adalah gula darah acak dan gula darah puasa. Pengukuran menggunakan *glucose meter* yang diawali dengan menyiapkan alat dan bahan. Jari responden ditusuk dengan *blood lancet*. Darah kapiler ditempelkan pada *glucostick* sampai muncul hasil. Penyajian hasil dalam mg/dL.

Pengambilan Sampel Darah Vena dan Preparasi Sampel Darah

Pengambilan darah vena dilakukan oleh perawat atau dokter sebanyak 5 cc yang kemudian dimasukan sebanyak 2 cc ke dalam tabung *vacutainer* ber-EDTA dan sebanyak 3 cc ke dalam tabung *vacutainer* tidak ber-EDTA yang dilabeli nama, umur, beserta tanggal pengambilannya. *Vacutainer* darah disimpan dalam *ice box* bersuhu 2-6°C apabila tidak dilakukan sentrifugasi segera. Pada sampel darah tidak ber-EDTA dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum sedangkan sampel darah ber-EDTA langsung diperiksa kadar HbA1C atau disimpan dalam *refrigerator* (suhu 2-6 °C) dengan jangka waktu maksimal 7 hari dengan kondisi telah dilabeli. Serum disimpan di *freezer* bersuhu (-15)-(-20) °C apabila belum dilakukan pemeriksaan segera

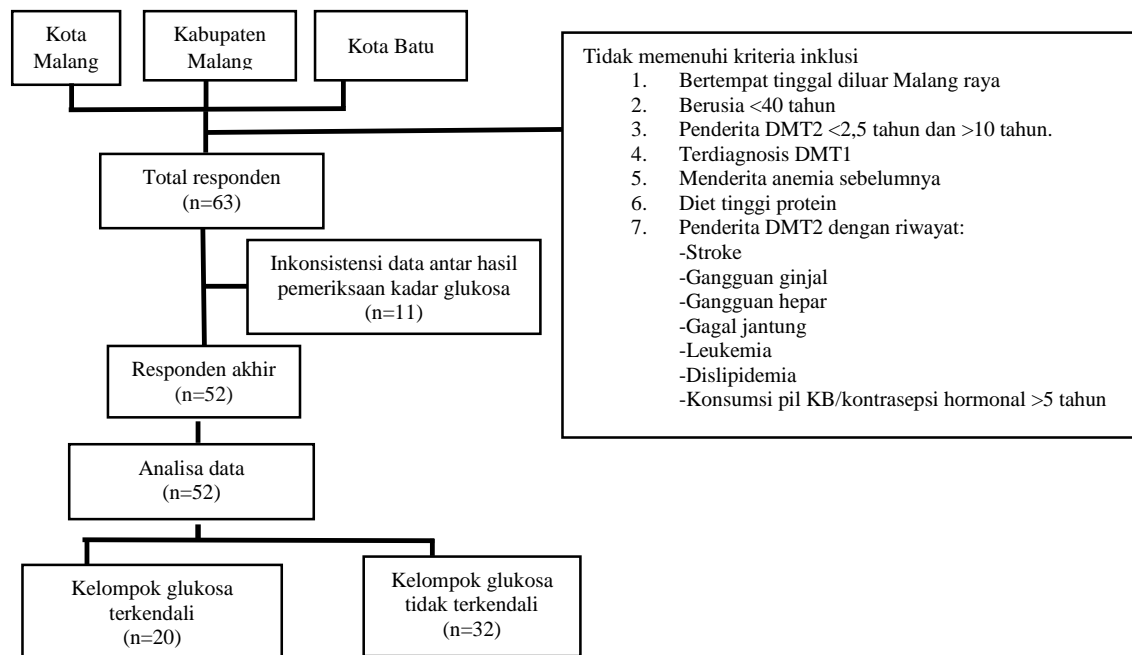
Pemeriksaan Kadar HbA1c

Pemeriksaan menggunakan alat spektrofotometri dengan metode *latex turbidimetry* (reaksi antigen antibody) di laboratorium Rumah Sakit Universitas

Tabel 1 Penentuan Glukosa Terkendali dan Glukosa Tidak Terkendali

	HbA1c (%)	GDA (mg/dL)	GDP (mg/dL)	Glukosa Serum (mg/dL)	
				Puasa	Sewaktu
Glukosa Terkendali	≤ 7	NA	NA	NA	NA
	>7 dan < 8	≤ 200	≤ 110	≤ 200	≤ 110
	NA	≤ 200	≤ 110	≤ 200	≤ 110
Glukosa Tidak Terkendali	≥ 8	NA	NA	NA	NA
	>7 dan < 8	> 200	> 110	> 200	> 110
	NA	> 200	> 110	> 200	> 110

Keterangan: Tabel diatas mendefinisikan kadar glukosa terkontrol adalah kadar kadar HbA1c $\leq 7\%$, atau kadar HbA1c 7-8% disertai kadar GDA dan kadar glukosa serum sewaktu ≤ 200 mg/dL atau kadar GDP dan kadar glukosa serum puasa ≤ 110 . Apabila tidak didapatkan kadar HbA1c maka wajib kadar GDA dan kadar glukosa serum sewaktu ≤ 200 mg/dL atau kadar GDP dan kadar glukosa serum puasa ≤ 110 . Sebaliknya pada glukosa tidak terkontrol. GDA, gula darah acak; GDP, gula darah puasa, NA, *not applicable*

**Gambar 1 Alur Proses Penelitian**

Keterangan: Gambar diatas merupakan proses penentuan kelompok kendali glukosa yang didasarkan pada kriteria inklusi penelitian. DMT2, diabetes melitus tipe 2; DMT1, diabetes melitus tipe 1.

Islam Malang. Bahan yang dibutuhkan adalah *whole blood* ber-EDTA sebanyak 2cc, *latex suspension*, *lyse reagent*, dan antibody. Pembacaan hasil dalam satuan % pada panjang gelombang 600 nm.

Pemeriksaan Kadar Glukosa Serum

Pemeriksaan menggunakan alat *cobas roche-c11* dengan metode *hexokinase* di laboratorium Fakultas Kedokteran Univeristas Islam Malang. Bahan yang perlu disiapkan adalah 0,75 ml serum puasa dan serum sewaktu responden serta reagen *glucose hexokinase* (HK). Hasil dibaca dengan satuan mg/dL pada panjang gelombang 500 nm.

Pemeriksaan Kadar Asam Urat, Ureum, dan Kreatinin Serum

Asam urat, ureum, dan kreatinin diperiksa menggunakan alat *cobas roche-c11* di laboratorium Fakultas Kedokteran Univeristas Islam Malang. Asam urat diperiksa dengan metode enzimatis kolrimetri (*uricase*), ureum dengan metode kinetik

test (*urease*), dan kreatinin dengan metode kinetik kolorimetri (ion pikrat). Bahan yang dibutuhkan adalah serum responden 0,75 ml dan reagen untuk masing-masing pemeriksaan. Hasil dibaca pada panjang gelombang 520 nm untuk asam urat, ureum (340 nm), dan kreatinin (510 nm) dengan satuan mg/dL.

Analisa Data Statistik

Data penelitian dianalisa menggunakan uji *independent t-test* yang selanjutnya dilakukan uji korelasi *spearman* antara kadar HbA1c, glukosa, asam urat, ureum dan kreatinin pada program SPSS 25. Dikatakan signifikan apabila $p < 0,05$

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Responden Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan analisa data dari 52 responden. Karakteristik responden yang diamati adalah usia, jenis kelamin, pekerjaan, aktivitas fisik, kepatuhan minum OAD, kalori, diet protein, GDA,

GDP, glukosa serum, dan HbA1c seperti pada **Tabel 2**. Pada data karakteristik responden didapatkan perbedaan signifikan pada data usia, gula darah acak, gula darah puasa, glukosa serum, dan HbA1c antara kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali. Pada data jenis kelamin, pekerjaan, aktivitas fisik, kepatuhan minum OAD, kalori, dan diet protein tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali.

Karakteristik usia responden didapatkan nilai rerata pada kelompok glukosa terkendali > kelompok glukosa tidak terkendali. Meskipun pada kedua kelompok didominasi oleh usia 51-60 tahun. Jenis kelamin dari kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali didominasi oleh perempuan. Pekerjaan petani mendominasi kelompok glukosa terkendali dan tidak bekerja mendominasi kelompok glukosa tidak terkendali.

Tabel 2 Karakteristik Responden Penelitian

No	Karakteristik Responden	Kelompok				Independent T-test	Chi-square
		GT n=20		GTT n=32			
		n	%	n	%		
1	Usia	61,20 ± 8,35		56,10 ± 7,50		*0,028	NA
2	Jenis Kelamin					NA	0,404
	Laki-laki	5	25%	5	15,6%		
	Perempuan	15	75%	27	84,4%		
3	Pekerjaan					NA	0,510
	Tidak bekerja	6	30%	13	40,6%		
	Ibu Rumah Tangga	2	10%	7	21,9%		
	Petani	6	30%	4	12,5%		
	Pegawai	1	5%	1	3,1%		
	Berdagang	3	15%	6	18,8%		
	Penjahit	1	5%	1	3,1%		
	Jumantik	1	5%	0	0%		
4	Aktivitas Fisik					NA	0,342
	Ringan	2	10%	2	6,3%		
	Sedang	18	90%	27	84,4%		
	Berat	0	0%	3	9,4%		
5	Kepatuhan Minum OAD					NA	0,511
	Ringan	6	30%	8	25%		
	Sedang	5	25%	13	40,6%		
	Tinggi	9	45%	11	34,4%		
6	GDA (mg/dL)	193,40 ± 51,26		264,80 ± 100,53		*0,005	NA
7	GDP (mg/dL)	92,40 ± 29,01		230,14 ± 92,05		*0,007	NA
8	Glukosa Serum (mg/dL)	181,60 ± 68,68		298,02 ± 160,03		*0,040	NA
9	HbA1c (%)	6,82 ± 0,69		11,03 ± 1,91		*0,000	NA
10	Kalori (Kkal)	1043,93 ± 431,30		970,70 ± 294,98		0,509	NA
11	Diet Protein (gram)	39,53 ± 24,52		38,59 ± 17,59		0,796	NA

Keterangan: Data karakteristik responden penelitian diperoleh melalui hasil tes laboratorium dan hasil wawancara menggunakan kuisioner pra penelitian, kuisioner *food recall 24 hours* untuk kalori dan diet protein, kuisioner kepatuhan pengobatan, dan kuisioner aktivitas fisik dari Baecke et al., 1982. Data diekspresikan dalam rata-rata ± standar deviasi (SD) dan nilai persentase didapatkan dari jumlah responden dibagi dengan total sampel dalam satu kelompok. Pengelompokan aktivitas fisik didasarkan nilai indeks (*work*, *sport*, dan *leisure-time*) ≤6,5 (ringan), 6,6-9,5 (sedang), >9,5 (berat) sedangkan pengelompokan kepatuhan minum OAD, dikatakan rendah jika bernilai (>3), sedang (1-3), dan tinggi (0). GT, kelompok glukosa terkendali; GTT, kelompok glukosa tidak terkendali; OAD, obat anti diabetes; GDA; gula darah acak; GDP, gula darah puasa; *, didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali; NA, *not applicable*.

Pada data aktivitas fisik dan kepatuhan minum OAD responden tidak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok. Aktivitas fisik berat pada kelompok

glukosa tidak terkendali > kelompok glukosa terkendali sedangkan pada data tingkat kepatuhan minum OAD, pada kelompok glukosa tidak

terkendali didominasi kepatuhan sedang dan pada kelompok glukosa terkendali didominasi oleh kepatuhan tinggi. Pada data gula darah acak, gula darah puasa, glukosa serum, dan HbA1c didapatkan rerata pada kelompok glukosa tidak terkendali > kelompok glukosa terkendali dengan *hasil indenpent t-test* yang berbeda signifikan. Rerata kalori dan diet protein kelompok glukosa terkendali > kelompok glukosa tidak terkendali. Data kalori dan diet tidak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok

Kadar Asam Urat Serum Penderita DM Tipe 2

Nilai rata-rata kadar asam urat pada kelompok glukosa terkendali > kelompok glukosa tidak terkendali. Hasil uji statistik *mann-whitney* pada kadar asam urat didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok seperti pada **Gambar 2A**.

Kadar Ureum Serum Penderita DM Tipe 2

Hasil uji statistik *mann-whitney* pada kadar ureum serum didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali yang juga digambarkan dalam nilai rata-rata yang lebih tinggi pada kelompok glukosa terkendali seperti **Gambar 2B**.

Kadar Kreatinin Serum Penderita DM Tipe 2

Pada data kadar kreatinin serum didapatkan perbedaan signifikan dari hasil uji *mann-whitney*. Nilai rata-rata kadar ureum pada kelompok glukosa terkendali > kelompok glukosa tidak terkendali seperti yang digambarkan pada **Gambar 2C**.

Nilai Korelasi *Spearman* Pada Kadar Glukosa, HbA1c, Diet Protein dan Usia Terhadap Kadar Asam Urat, Ureum, dan Kreatinin Serum.

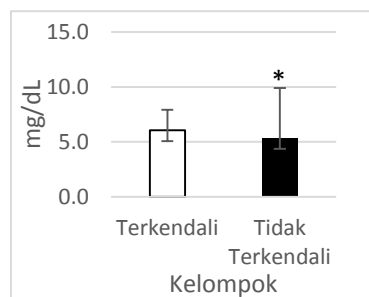
Pada penelitian ini digunakan uji korelasi *spearman* untuk mengetahui hubungan diantara kendali glukosa (gula darah acak, gula darah puasa, glukosa serum, dan HbA1c) yang didapatkan hasil bermakna sedang searah pada hubungan gula darah acak dengan HbA1c dan kekuatan sangat kuat searah

pada hubungan gula darah puasa terhadap HbA1c sedangkan hubungan glukosa serum terhadap gula darah acak, gula darah puasa, dan HbA1c tidak didapatkan hubungan yang bermakna. Hubungan bermakna juga didapatkan pada korelasi gula darah acak terhadap asam urat, korelasi gula darah puasa terhadap ureum dan kreatinin, korelasi HbA1c terhadap asam urat, ureum, dan kreatinin, korelasi usia terhadap ureum dan kreatinin. Terdapat hubungan yang tidak bermakna pada korelasi gula darah acak terhadap ureum dan kreatinin, korelasi gula darah puasa terhadap ureum, korelasi glukosa serum terhadap asam urat, ureum, dan kreatinin, korelasi diet protein terhadap asam urat, ureum, kreatinin, dan korelasi usia terhadap asam urat seperti pada **Tabel 3**.

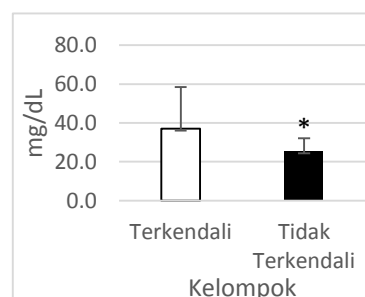
PEMBAHASAN

Karakteristik Responden Pada Hasil Penelitian

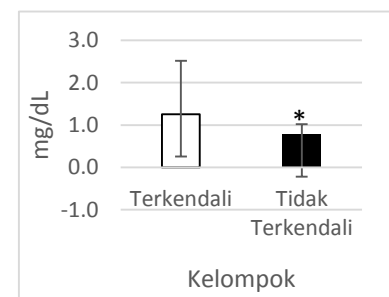
Pada penelitian kami didapatkan 10 responden laki-laki dan 42 responden perempuan yang dipilih sesuai kriteria inklusi, eklusi, dan definisi operasional variabel penelitian yang kemudian dikelompokkan berdasarkan kadar gula darah acak (GDA), gula darah puasa (GDP), glukosa serum, dan HbA1c untuk menentukan kelompok glukosa terkendali (GT) dan kelompok glukosa tidak terkendali (GTT). Hasil uji statistik telah menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada kedua kelompok yang berarti bahwa penelitian ini telah dikelompokkan secara benar sehingga dapat diperlihatkan kendali glukosa pada masing-masing responden. Hal ini sesuai dengan penjelasan *American Diabetes Association* (ADA) bahwa glukosa terkendali adalah kadar glukosa darah yang terkontrol secara baik.² Seperti yang digambarkan di dalam penelitian ini bahwa kelompok GT memiliki kadar GDA, GDP, glukosa serum, dan HbA1c < kelompok GTT.



Gambar 2A
Kadar Asam Urat Serum



Gambar 2B
Kadar Ureum Serum



Gambar 2C
Kadar Kreatinin Serum

Keterangan: Gambar 2A, 2B, dan 2C merupakan rerata kadar asam urat, ureum, dan kreatinin antar kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali dengan nilai *p-value* berturut-turut ($p=0,019$), ($p=0,005$), dan ($p=0,005$). Nilai rata-rata kadar asam urat, ureum, dan kreatinin pada kelompok glukosa terkendali berturut-turut ($6,06 \pm 1,87$), ($37 \pm 21,38$), ($1,25 \pm 1,26$) dan kelompok glukosa tidak terkendali ($5,36 \pm 4,54$), ($25,40 \pm 6,70$), ($0,78 \pm 0,24$). *, terdapat perbedaan signifikan antar kelompok.

Pada karakteristik usia responden, didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok. Kedua kelompok didominasi oleh responden yang berusia

51-60 tahun. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa semakin bertambahnya usia maka semakin meningkat pula timbulnya DM tipe 2.¹⁶ Menurut

Amati, et al. hal ini disebabkan peningkatan resistensi insulin oleh adipositas, sarkopenia, kurangnya aktivitas fisik, dan kerusakan sel beta

pankreas karena proses penuaan.¹⁷ Rerata usia lebih tinggi pada kelompok GT. Hal ini dikarenakan pada usia ≤ 49 tahun memiliki pengendalian glukosa lebih

Tabel 3 Hasil Uji Korelasi Spearman

		Asam Urat	Ureum	Kreatinin
		n=51	n=51	n=51
1	Usia	r=0,190 p=0,182	r=0,295 *p=0,035	r=0,290 *p=0,039
		n=52	n=52	n=52
2	Glukosa Serum	r=-0,178 p=0,207	r=-0,024 p=0,865	r=0,069 p=0,627
		n=40	n=40	n=40
3	GDA	r=-0,404 *p=0,010	r=-0,021 p=0,898	r=-0,061 p=0,710
		n=36	n=36	n=36
4	HbA1c	r=-0,447 *p=0,006	r=-0,459 *p=0,005	r=-0,433 *p=0,008
		n=12	n=12	n=12
5	GDP	r=-0,706 *p=0,010	r=-0,455 p=0,138	r=-0,629 *p=0,028
		n=52	n=52	n=52
6	Diet Protein	r=-0,131 p=0,354	r=-0,092 p=0,518	r=-0,192 p=0,173

Keterangan: Tabel diatas menggambarkan hubungan antar variabel di dalam penelitian ini beserta hubungan diet protein dan usia terhadap kadar asam urat, ureum, dan kreatinin pada kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali. Hubungan signifikan digambarkan dengan nilai ($p < 0,05$), kekuatan sangat kuat ($r \geq 0,8$), kuat ($r \geq 0,6$), sedang ($r \geq 0,4$), lemah ($r \geq 0,2$), dan sangat lemah ($r < 0,199$). Nilai n merupakan jumlah responden yang diuji. GDA, gula darah acak; GDP, gula darah puasa; *, terdapat hubungan yang bermakna.

buruk daripada usia >49 tahun yang pengobatannya lebih kompleks dan lebih banyak menggunakan insulin.^{18, 19} Selain itu, kendali glukosa juga dikaitkan dengan jenis kelamin.

Pada karakteristik jenis kelamin responden tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antar kelompok. Hasil ini tidak searah dengan hasil penelitian sebelumnya yang telah menyatakan bahwa perempuan memiliki kendali glukosa lebih buruk daripada laki-laki.^{20,21} Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (2018), disebutkan bahwa kebanyakan penderita DM di Indonesia adalah perempuan dikarenakan perempuan lebih cenderung mengalami obesitas yang merupakan faktor resiko utama terjadinya DM tipe 2.^{5, 22} Ketidaksesuaian hasil penelitian kami dengan penelitian sebelumnya mungkin dikarenakan kurangnya jumlah responden. Pengontrolan kadar glukosa darah juga dipengaruhi faktor resiko lain seperti kebiasaan gaya hidup, pekerjaan, aktivitas fisik, tingkat kepatuhan konsumsi obat anti diabetes (OAD), dan pola diet.

Pada penelitian kami tidak didapatkan perbedaan signifikan pada jenis pekerjaan antara kelompok GT dan kelompok GTT. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Kayar, *et al.* yang telah menemukan kendali glukosa buruk pada kelompok tidak bekerja akibat kurang memiliki kesadaran terhadap penyakitnya.²³ Menurut Grant, *et al.* dan Mongsidi bahwa orang yang tidak bekerja lebih cenderung terkena DM.^{24, 25} Kurangnya responden dan bervariasinya jenis pekerjaan di dalam penelitian kami diduga mempengaruhi hasil penelitian. Oleh

sebab itu, disarankan untuk mengurangi variasi pekerjaan dari responden penelitian.

Data aktivitas fisik dari kelompok GT dan kelompok GTT diperoleh hasil yang tidak signifikan. Hasil ini bertentangan dengan teori yang dikatakan oleh beberapa peneliti bahwa aktivitas fisik seperti aerobik selama 150 menit/minggu, berjalan selama 30 menit/hari dapat mengendalikan kadar gula darah.^{26, 27} Penggunaan kuesioner aktivitas fisik dan desain pada penelitian kami menjadi pertimbangan karena pada penelitian Nurayati dan Adriani, didapatkan hubungan yang signifikan ($p=0,000$) antara aktivitas fisik dengan kadar gula darah puasa penderita DM tipe 2.²⁸

Kepatuhan konsumsi OAD pada kelompok GT dan kelompok GTT tidak ditemukan perbedaan signifikan. Hasil ini bertentangan dengan penelitian kasus control yang dilakukan oleh Nanda, *et al.* yang telah membuktikan bahwa kadar gula darah dipengaruhi oleh kepatuhan minum OAD dengan nilai ($p=0,015$) dan nilai *odds ratio* ($OR=14$).²⁹ Kepatuhan konsumsi OAD dapat mengontrol kadar gula darah sehingga tidak menimbulkan komplikasi pada penderita DM tipe 2.^{30, 31} Pada penelitian kami, jumlah kepatuhan tinggi konsumsi OAD didapatkan pada kelompok GT sebanyak 45% dan kelompok GTT sebanyak 34,4% sehingga kepatuhan konsumsi OAD tetap berpengaruh terhadap kendali glukosa. Oleh sebab itu, kurangnya responden dan perbedaan desain penelitian mungkin menyebabkan tidak signifikannya hasil pada penelitian kami.

Hasil uji statistik telah menunjukan tidak adanya perbedaan signifikan data kalori pada kelompok GT dan kelompok GTT. Makanan yang dianjurkan bagi penderita DM tipe 2 untuk mengontrol gula darah adalah rendah kalori.^{32, 33} Teori ini didukung oleh Bistara yang telah membuktikan bahwa pola diet yang baik berperan dalam mengontrol kadar gula darah penderita DM tipe 2 ($p=0,000$) dan ($r=0,634$).³⁴ Penggunaan kuisioner yang berbeda, perbedaan variabel, dan kurangnya jumlah responden penelitian diduga menjadi penyebab hasil yang tidak signifikan pada penelitian kami.

Pada diet protein juga tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok GT dan kelompok GTT meskipun nilai rerata kedua kelompok berbeda. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Idris, *et al.* yang telah membuktikan bahwa diet protein tidak berpengaruh terhadap perubahan kadar gula darah ($p>0,05$).³⁵ Hal ini sesuai dengan teori bahwa fungsi utama protein adalah untuk pertumbuhan, mengganti sel-sel yang rusak, dan sebagai penyedia energi melalui glukoneogenesis apabila karbohidrat dan lemak tidak mencukupi.³⁶

Hubungan Kadar Glukosa Terhadap Kadar Asam Urat Serum

Didapatkan perbedaan signifikan kadar asam urat antara kelompok GT dan kelompok GTT. Nilai rerata kadar asam urat kelompok GT > kelompok GTT. Asam urat merupakan produk sisa hasil metabolisme asam nukleat yang diekresikan sebanyak 70% melalui ginjal.¹⁰ Sehingga apabila ginjal mengalami kerusakan/nefropati diabetikum maka kadar asam urat seharusnya meningkat di dalam darah.³⁷ Teori ini dibuktikan oleh beberapa peneliti yang telah membuktikan peningkatan kadar asam urat serum pada penderita nefropati diabetik.³⁷⁻³⁹

Berdasarkan uji *spearman* didapatkan hubungan yang signifikan berlawanan arah pada korelasi gula darah acak, gula darah puasa, dan HbA1c terhadap kadar asam urat serum. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh beberapa peneliti yang menemukan hubungan terbalik kadar asam urat serum terhadap peningkatan kadar glukosa dan HbA1c.⁴⁰⁻⁴³ Hal ini disebabkan oleh timbulnya hiperfiltrasi ginjal/ peningkatan LFG pada penderita DMT2 tahap awal dengan pengendalian glukosa yang buruk sebelum menimbulkan nefropati diabetikum (**Gambar 3**).⁴⁴ Selain itu, menurut Muscelli, *et al* dan Maaten, *et al.* pengeluaran insulin pada penderita DMT2 dengan pengendalian glukosa yang baik akan menimbulkan reabsorpsi asam urat melalui *sodium glucose cotransporters* (SGLT) seperti yang ditampilkan pada **Gambar 4**.^{45, 46}

Pada penelitian kami, kadar asam urat tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap usia responden. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Gertler, *et al.* yang tidak menemukan hubungan asam urat dengan usia.⁴⁷ Akan tetapi, pada penelitian Chiou, *et al.* menemukan kadar asam urat yang lebih tinggi pada rentang usia 45-64 tahun.⁴⁸

Perbedaan hasil penelitian ini disebabkan oleh kebiasaan makan, perbedaan gaya hidup, dan kondisi kesehatan diantara responden penelitian.⁴⁹ Maka dari itu, disarankan untuk mengeklusikan responden dengan riwayat hiperurisemia sebelum diketahui menderita DMT2.

Diet protein tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kadar asam urat serum dikarenakan asam urat merupakan produk akhir metabolisme asam nukleat.⁵⁰

Hubungan Kadar Glukosa Terhadap Kadar Urem Serum

Kadar ureum serum pada kelompok GT dan GTT berbeda signifikan dengan nilai rerata kelompok GT > kelompok GTT. Hasil penelitian ini berbeda dengan teori bahwa ureum merupakan bahan sisa metabolisme protein yang sebanyak 85% diekresikan melalui urin sehingga kadarnya akan meningkat didalam darah apabila terjadi kerusakan ginjal/nefropati diabetikum.^{10, 51} Teori ini dibuktikan oleh beberapa peneliti yang telah menyebutkan terjadi peningkatan ureum serum pada penderita nefropati diabetik.^{51, 52}

Hasil uji korelasi didapatkan hubungan signifikan berlawanan arah pada korelasi gula darah acak, gula darah puasa, dan HbA1c terhadap kadar ureum serum. Hal ini ditemukan pada penderita DMT2 tahap awal dengan pengendalian glukosa yang buruk karena terjadi peningkatan LFG sebelum timbul nefropati diabetikum seperti pada **Gambar 3**.⁴⁴ Selain itu, penderita DMT2 tahap awal dengan pengendalian glukosa yang baik dapat meningkatkan reabsorpsi pasif dari air dan ureum karena terjadi pengaktifan SGLT di tubulus proximal oleh insulin (**Gambar 4**).⁵³

Hubungan signifikan searah didapatkan pada korelasi usia terhadap ureum serum. Pada penelitian Isobe, *et al.* juga telah menemukan peningkatan ureum serum pada sekelompok orang normal yang berusia ≥ 65 tahun daripada sekelompok orang normal yang berusia dibawahnya.⁵⁴ Hal ini dikarenakan terjadi penurunan bersih ginjal seiring bertambahnya usia sehingga kadar ureum meningkat di dalam darah.^{54, 55}

Pada korelasi diet protein terhadap usia tidak ditemukan hubungan yang signifikan. Akan tetapi, berdasarkan teori ureum merupakan produk sisa metabolisme protein yang kadarnya akan meningkat dalam darah apabila mengkonsumsi banyak protein.⁵⁶ Teori ini didukung dengan beberapa penelitian yang telah menemukan hubungan asupan protein hewani dengan kadar ureum serum.^{57, 58} Maka dari itu, disarankan untuk menggunakan kuisioner diet protein yang lebih terstandar.

Hubungan Kadar Glukosa Terhadap Kadar Kreatinin Serum

Rerata kadar kreatinin serum pada kelompok glukosa terkendali > kelompok glukosa tidak terkendali. Hal ini dikarenakan terjadi peningkatan LFG pada penderita DMT2 tahap awal dengan pengendalian glukosa yang buruk yang akan

meningkatkan ekskresi kreatinin oleh ginjal.⁵⁹ Peningkatan LFG ditemukan pada awal perkembangan nefropati diabetik (**Gambar 3**).⁴⁴

Aktifnya SGLT di tubulus proximal oleh insulin dapat merebasorpsi kreatinin karena pada kondisi normal, kreatinin dan asam urat tidak direbasorpsi kembali.^{45, 46, 53} Hal ini ditemukan pada DMT2 tahap awal dengan pengendalian glukosa yang baik (**Gambar 4**).⁴⁴

Usia berhubungan signifikan searah dengan kreatinin serum. Hal ini dikarenakan terjadi penurunan bersih ginjal pada usia tua yang menimbulkan peningkatan kreatinin didalam darah.^{54, 55} Teori ini dibuktikan dengan penelitian yang telah menemukan hubungan searah usia terhadap kadar kreatinin serum.⁵⁴

Diet protein tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kadar asam urat serum. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang telah membuktikan adanya hubungan asupan protein hewani dengan kadar kreatinin serum.^{57, 58} Berdasarkan teori, kadar kreatinin darah juga dipengaruhi oleh asupan tinggi keratin (daging mentah) dan penurunan/penambahan massa otot pada masing-masing individu.⁶⁰ Perbedaan kuisioner yang digunakan pada setiap penelitian mungkin menyebabkan perbedaan hasil penelitian.

Hubungan Kadar Glukosa Serum Terhadap Kadar Asam Urat, Ureum, dan Kreatinin.

Glukosa serum memiliki hubungan yang tidak bermakna terhadap kadar asam urat, ureum, dan kreatinin. Hal ini dikarenakan terjadi penurunan kadar glukosa akibat proses pembekuan sebelum dilakukan sentrifugasi.⁶¹ Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya hubungan yang tidak signifikan antara kadar glukosa serum terhadap kadar gula darah acak, gula darah puasa, dan HbA1c pada penelitian kami. Selain itu, telah dilaporkan bahwa kadar glukosa serum juga dipengaruhi suhu dan lama waktu penyimpanan sampel dimana dapat terjadi glikolisis oleh bakteri ataupun glikolisis oleh leukosit.⁶²

Tahap Perkembangan Nefropati Diabetik Pada Diabetes Melitus Tipe 2

Nefropati diabetik timbul akibat kondisi

hiperglikemia yang tidak terkontrol secara kronis.³

Tahap pertama, pada saat terdiagnosis DMT2 biasanya ditemukan kondisi mikroalbuminuria atau

makroalbuminuria. Kemudian dilanjutkan pada tahap kedua yang ditandai dengan mikroalbuminuria atau makroalbuminuria disertai hipertensi. Pada tahap ketiga ditandai dengan makroalbuminuria secara nyata yang kemudian berkembang menjadi *end stage renal disease (ESRD)*. Nefropati diabetikum merupakan penyebab utama ESRD di Amerika dan menjadi penyebab kesakitan dan kematian terbanyak penderita DMT2. Kendali glukosa yang baik dapat menurunkan persentase timbulnya nefropati diabetik sebanyak 54%.⁶³ Proses perkembangan nefropati diabetik disajikan dalam **Gambar 3**.⁶³

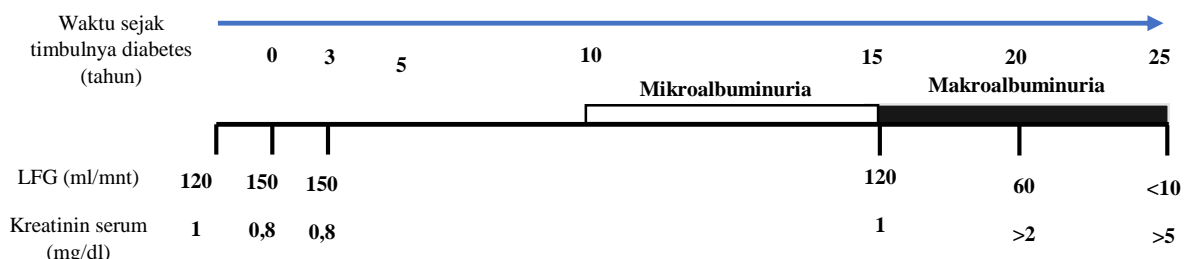
Meskipun mekanismenya belum diketahui secara pasti, namun menurut Tonneijck, et al. hiperfiltrasi ginjal pada penderita DM dikaitkan dengan teori vaskular, teori tubular dan perubahan struktur ginjal.⁶⁴

Diabetes tahap awal menginduksi pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang menimbulkan nefromegali/pembesaran ginjal terutama pada tubulus ginjal.^{65, 66} Pada diabetes tahap awal terjadi peningkatan berat badan.³³ Hal ini dikarenakan kondisi hiperglikemia menginduksi peningkatan pelepasan insulin yang akan menghambat lipolisis.⁵⁹

Berdasarkan teori *vascular*, hiperfiltrasi dikaitkan dengan ketidakseimbangan faktor humoral vasoaktif seperti hiperinsulinemia yang menimbulkan vasodilatasi arteriol aferen.^{67, 68} Sehingga terjadi peningkatan LFG.⁵³ Teori tubular, hiperfiltrasi ginjal dikaitkan dengan diabetes yang menginduksi pembesaran tubulus dan peningkatan reabsorpsi tubulus (SGLT) sehingga terjadi penurunan tekanan intratubular dan tekanan hidrostatik kapsula bowman yang pada akhirnya menimbulkan peningkatan LFG.^{69, 70} Peningkatan LFG menyebabkan peningkatan ekskresi asam urat, ureum, dan kreatinin darah (**Gambar 4**).^{50, 59}

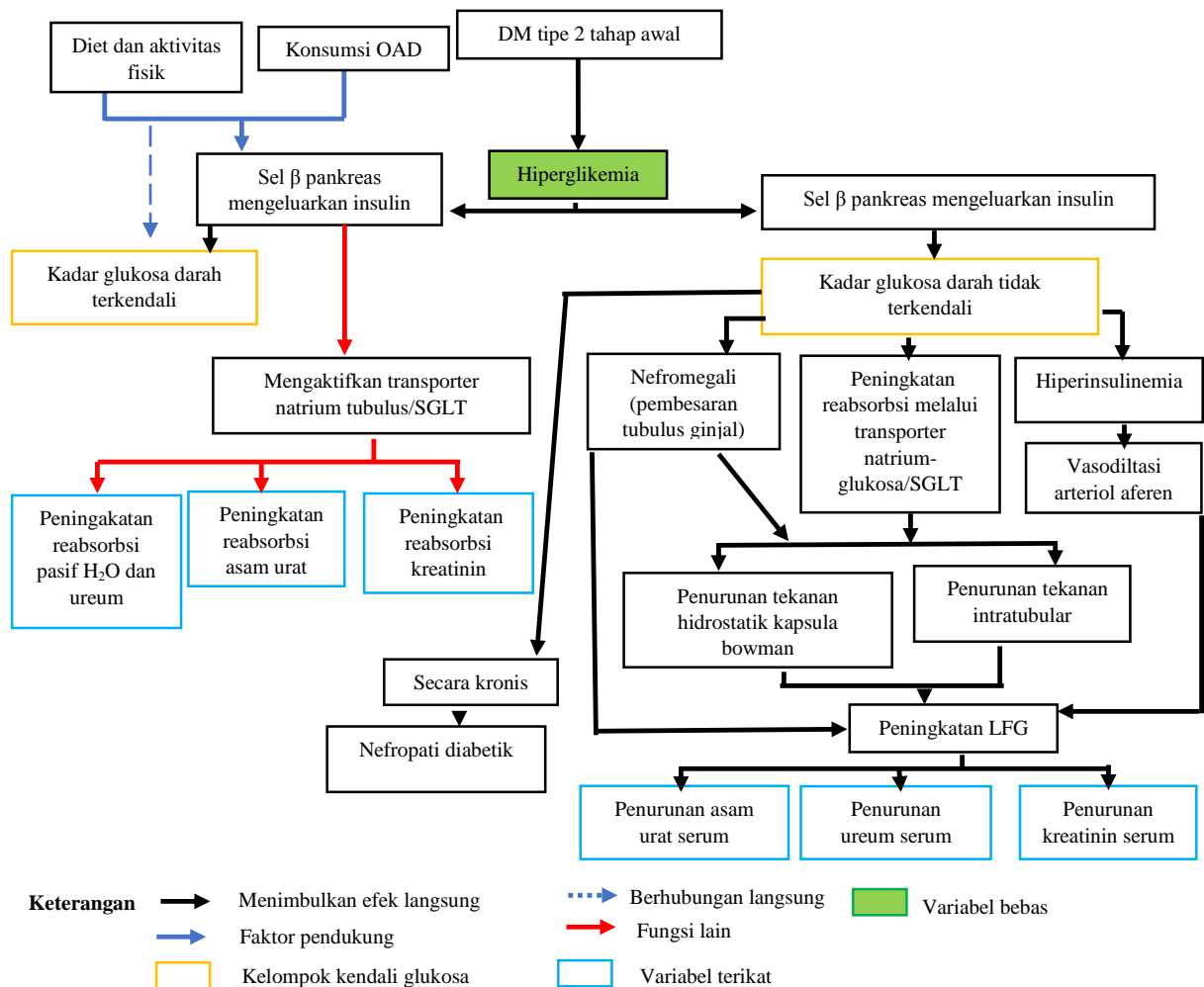
Oleh karena itu, kadar *urine albumin-to-creatinine ratio* (UACR) lebih spesifik dalam menilai fungsi ginjal dibandingkan LFG.⁷¹ Hal ini dikarenakan LFG meningkat pada tahap awal lalu menurun pada tahap lanjut DM seiring dengan penurunan fungsi ginjal sedangkan UACR, hanya mengalami peningkatan apabila terjadi penurunan fungsi ginjal. Selain itu, penurunan LFG disertai kondisi *normoalbuminuria* ditemukan pada arteriosklerosis yang berkembang secara paralel dengan DMT2.⁷²

Maka dari itu, disarankan mengukur kadar UACR untuk penelitian selanjutnya.



Gambar 3 Tahap Perkembangan Nefropati Diabetik

Keterangan: Gambar diatas menampilkan tahapan nefropati diabetik penderita diabetes melitus tipe 2 yang dimulai dengan peningkatan laju filtrasi glomerulus pada 0-3 tahun yang kemudian kembali normal pada >5 tahun diikuti mikroalbuminuria apabila >10 tahun dan menurun ketika >15 tahun. LFG, laju filtrasi glomerulus. Dikutip dan dimodifikasi dari RA DeFranzo dalam Jameson, 2013.



Gambar 4 Pembahasan Hubungan Antar Variabel

Keterangan: Mapping diatas menggambarkan hubungan antar variabel penelitian berdasarkan teori dan penelitian sebelumnya. LFG, laju filtrasi glomerulus; SGLT, *sodium glucose cotransporter*; OAD, obat anti diabetes.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Kadar glukosa berhubungan dengan perubahan kadar asam urat, ureum, dan kreatinin penderita DM tipe 2 di Malang raya.
2. Nilai rata-rata kadar asam urat, ureum, dan kreatinin didapatkan lebih tinggi pada kelompok glukosa terkendali.
3. Kadar asam urat berkorelasi negatif terhadap kadar GDA, GDP, dan HbA1c
4. Kadar ureum berkorelasi negatif terhadap kadar HbA1c.
5. Kadar kreatinin berkorelasi negatif terhadap kadar GDP dan HbA1c.
6. Adanya faktor lain seperti usia dan diet protein diduga mempengaruhi hasil penelitian.

SARAN

Berdasarkan hasil pembahasan, maka disarankan:

1. Melakukan penelitian lanjutan dengan jumlah responden total yang lebih banyak dengan

komposisi yang sama antara kelompok glukosa terkendali dan kelompok glukosa tidak terkendali.

2. Mengeklusikan responden dengan riwayat hiperurisemia sebelum diketahui menderita diabetes melitus.
3. Mengurangi variasi pekerjaan dari responden penelitian.
4. Menggunakan kuisioner standar aktivitas fisik dan diet protein yang berbeda.
5. Menggunakan desain penelitian *cohort* atau *case control* untuk menilai hubungan kendali glukosa dengan kepatuhan minum obat anti diabetes, diet, dan aktivitas fisik.
6. Menghitung nilai laju filtrasi glomerulus pada setiap responden.
7. Mengukur *albumin to creatinine ratio*

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dituturkan kepada IOM FK UNISMA yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Abbas AK, Maitra A. The endocrine system. Kumar V, Abbas AK, Nelson F. Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders. 2005.
- [2] American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. **Diabetes care**. 2018. 41(Suppl 1), p. S55.
- [3] World Health Organization. Global report on diabetes. 2016
- [4] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **diabetes**. 2005 Jun 1;54(6):1615-25.
- [5] Riset Kesehatan Dasar. Prevalensi diabetes mellitus. Jakarta. 2018.
- [6] Dinas Kesehatan Kota Malang. Laporan penyakit tidak menular di kota Malang tahun 2013 - 2016. Bidang Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (P2PL). Malang. 2016.
- [7] Fatimah RN. Diabetes melitus tipe 2. **Jurnal Majority**. 2015 Jan 26;4(5).
- [8] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England journal of medicine**. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- [9] Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik 2016;43(2):148-54.
- [10] Murray, R. K., Granner, D. K., dan Rodwell, V. W. Biokimia Harper (29 ed.). Jakarta: Buku Kedokteran. EGC. 2014
- [11] Gounden, V., Bhatt, H. and Jialal, I. 'Renal Function Tests.', in. Treasure Island (FL). 2020.
- [12] Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological reviews**. 2000 Jul 1.
- [13] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England journal of medicine**. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- [14] de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. In **Seminars in nephrology**. 2007 Mar 1 (Vol. 27, No. 2, pp. 172-181). WB Saunders.
- [15] Nasution Z. Nefropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Terkontrol dan Tidak Terkontrol: Kajian Terhadap Mikroalbumin Urin Sebagai Marker Nefropati Diabetes. Tesis. 2013.
- [16] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. **Endocrine reviews**. 2016 Jun 1;37(3):278-316.
- [17] Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. **Diabetes care**. 2009 Aug 1;32(8):1547-9.
- [18] Shamshirgaran SM, Mamaghani A, Aliasgarzadeh A, Aiminisani N, Iranparvar-Alamdari M, Ataie J. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. **BMC endocrine disorders**. 2017 Dec;17(1):1-7.
- [19] Berkowitz SA, Meigs JB, Wexler DJ. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010. **Diabetologia**. 2013 Dec 1;56(12):2593-600.
- [20] Oertelt-Prigione, S. and Regitz-Zagrosek, V. Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer Science & Business Media. 2018.
- [21] Sarathy, N, Anitha RA, Satyavani K, and Viswanathan V. Gender difference in glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus: a traffic signal color-coded approach. **Asian Journal of Science and Technology**. 2017. 8(12), pp. 7234-7239.
- [22] Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Wild SH. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?. **Diabetologia**. 2011 Dec 1;54(12):3003-6.
- [23] Kayar Y, Ilhan A, Kayar NB, Unver N, Coban G, Ekinci I, Hamdard J, Pamukcu O, Eroglu H. Relationship between the poor glycemic control and risk factors, life style and complications. **Biomedical Research (India)**. 2017. 28(4), pp. 1581-1586.
- [24] Grant JF, Hicks N, Taylor AW, Chittleborough CR, Phillips PJ, North West Adelaide Health Study Team. Gender-specific epidemiology of diabetes: a representative cross-sectional study. **International journal for equity in health**. 2009 Dec 1;8(1):6.
- [25] Mongisidi G. Hubungan antara status sosio-ekonomi dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 di Poliklinik Interna BLU RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. Repository Unsrat. **Jurnal ilmiah** (online)(<http://fkm.unsrat.ac.id/wp-content/uploads/2015/02/januari-Gabby-Mongisidi.pdf>, diakses pada tanggal 29 januari 2018). 2014.
- [26] Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Jama**. 2011 May 4;305(17):1790-9.
- [27] Hamasaki H. Daily physical activity and type 2 diabetes: A review. **World journal of diabetes**. 2016 Jun 25;7(12):243.
- [28] Nurayati L, Adriani M. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kadar Gula Darah Puasa Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. **Amerta Nutrition**. 2017 Oct 23;1(2):80-7.
- [29] Nanda OD, Wiryanto B, Triyono EA. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Anti Diabetik dengan Regulasi Kadar Gula Darah pada Pasien

- Perempuan Diabetes Mellitus. **Amerta Nutrition**. 2018 Dec 1;2(4):340-8.
- [30] Toharin SN, KM WH, Kes IZ. Hubungan modifikasi gaya hidup dan kepatuhan konsumsi obat antidiabetik dengan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RS Qim Batang tahun 2013. **Unnes Journal of Public Health**. 2015 Apr 17;4(2).
- [31] Hannan M. Analisis faktor yang mempengaruhi kepatuhan minum obat pada pasien diabetes mellitus di Puskesmas Bluto Sumenep. **Wiraraja Medika**. 2013 May 2;3(2):47-55.
- [32] Dewi AB, KM S. Menu Sehat 30 Hari untuk Mencegah dan Mengatasi Diabetes Mellitus. AgroMedia; 2009.
- [33] Tjokroprawiro A, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Ed. 2: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya. Airlangga University Press; 2015 Apr 1.
- [34] Bistara DN. Hubungan Pola Makan Dengan Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus. **Jurnal Kesehatan Vokasional (JKESVO)**. 2018;3(1):29-34.
- [35] Idris AM, Jafar N, Indriasari R. Pola Makan dengan Kadar Gula Darah Pasien DM Tipe 2. **Media Kesehatan Masyarakat Indonesia**. 2016 Jun 22;10(4):211-8.
- [36] Almtsier, S. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. 2009.
- [37] Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, Eckfeldt JH, Stanton RC, Galecki AT, Doria A, Warram JH. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. **Diabetes care**. 2010 Jun 1;33(6):1337-43.
- [38] Seki S, Tsutsui K, Fujii T, Yamazaki K, Anzawa R, Yoshimura M. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**. 2010 Aug 1;32(5):270-277.
- [39] Ahmed SB, Pasha AA, Thakur YS. The association of Hyperuricemia with progressive Diabetic Nephropathy in patients with Type II Diabetes mellitus. 2017;4(11):269-274.
- [40] Wei F, Chang B, Yang X, Wang Y, Chen L, Li WD. Serum uric acid levels were dynamically coupled with hemoglobin A1c in the development of type 2 diabetes. **Scientific reports**. 2016 Jun 22;6(1):1-9.
- [41] Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. **Diabetes research and clinical practice**. 2007 Apr 1;76(1):68-74.
- [42] Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Rheumatology**. 2008 May 1;47(5):713-717.
- [43] Wang Y, Yan S, Li C, Zhao S, Lv J, Wang F, Meng D, Han L, Wang Y, Miao Z. Risk factors for gout developed from hyperuricemia in China: a five-year prospective cohort study. **Rheumatology international**. 2013 Mar 1;33(3):705-10.
- [44] Li Q, Yang Z, Lu B, Wen J, Ye Z, Chen L, He M, Tao X, Zhang W, Huang Y, Zhang Z. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**. 2011 Dec 1;10(1):72.
- [45] Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, Frascerra S, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. **American journal of hypertension**. 1996 Aug 1;9(8):746-52.
- [46] Maaten JT, Voorburg A, Heine RJ, Wee PT, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. **Clinical Science**. 1997 Jan;92(1):51-8.
- [47] Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. **Annals of internal medicine**. 1951 Jun 1;34(6):1421-31.
- [48] Chiou WK, Wang MH, Huang DH, Chiu HT, Lee YJ, Lin JD. The relationship between serum uric acid level and metabolic syndrome: differences by sex and age in Taiwanese. **Journal of epidemiology**. 2010 May 5;1003170155-1003170155.
- [49] Jørgensen ME, Moustgaard H, Bjerregaard P, Borch-Johnsen K. Gender differences in the association between westernization and metabolic risk among Greenland Inuit. **European journal of epidemiology**. 2006 Oct 1;21(10):741-8.
- [50] El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. **Journal of advanced research**. 2017 Sep 1;8(5):487-93.
- [51] Molitoris BA. Acute kidney injury. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007: chap 121.
- [52] Bamanikar SA, Bamanikar AA, Arora A. Study of Serum urea and Creatinine in Diabetic and nondiabetic patients in a tertiary teaching hospital. **The Journal of Medical Research**. 2016;2(1):12-15.
- [53] Sherwood, L. Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem (8 ed.). Jakarta: Buku Kedokteran. EGC. 2015.
- [54] Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin

- level: the Tanno and Sobetsu study. **European Journal of Endocrinology**. 2005 Jul 1;153(1):91-8. doi: 10.1530/eje.1.01930.
- [55] Friedman SA, Raizner AE, Rosen H, Solomon NA, SY W. Functional defects in the aging kidney. **Annals of internal medicine**. 1972 Jan 1;76(1):41-45.
- [56] Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. 2015 Aug 7;10(8):1444-58.
- [57] Sumiasih. Hubungan asupan protein hewani dan nabati dengan kadar ureum dan kreatinin pasien penyakit gagal ginjal kronik hemodialisa di rsud tugurejo semarang. 2012.
- [58] Ma'shumah N, Bintanah S, Handarsari E. Hubungan asupan protein dengan kadar ureum, kreatinin, dan kadar hemoglobin darah pada penderita gagal ginjal kronik hemodialisa rawat jalan di RS Tugurejo Semarang. **Jurnal Gizi**. 2014;3(1):22-32.
- [59] Silbernagl, N. In: Silbernagl, S., Lang, F. Editor. Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi. Jakarta: EGC. 2017.
- [60] Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. **European journal of internal medicine**. 2020 Feb 1;(72):9-14.
- [61] Gupta S, Kaur H. Inhibition of glycolysis for glucose estimation in plasma: recent guidelines and their implications. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**. 2014;29(2):262-4.
- [62] Marjani A. Effect of storage time and temperature on serum analytes. **American Journal of Applied Sciences**. 2008;5(8):1047-51.
- [63] Jameson J. Harrison's Endocrinology, 3E. McGraw-Hill Education; 2013.
- [64] Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJ, Van Raalte DH, Joles JA. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. **Journal of the American Society of Nephrology**. 2017 Apr 1;28(4):1023-39.
- [65] Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, Gafer U. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. **Nephrology Dialysis Transplantation**. 2008 Dec 1;23(12):3946-52.
- [66] Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. **Nature Reviews Nephrology**. 2012 May;8(5):293-300.
- [67] Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. **Kidney international**. 1996 Jun 1;49(6):1774-7.
- [68] Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. **Comprehensive Physiology**. 2011 Jan;1(3):1175-232.
- [69] Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. **Journal of the American Society of Nephrology**. 1999 Dec 1;10(12):2569-76.
- [70] Persson P, Hansell P, Palm F. Tubular reabsorption and diabetes- induced glomerular hyperfiltration. **Acta physiologica**. 2010 Sep;200(1):3-10.
- [71] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, Moreno-Ribas A, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Mundet-Tuduri X. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study. **Journal of Diabetes Research**. 2018 Feb 26;2018.
- [72] Tone A, Shikata K, Matsuda M, Usui H, Okada S, Ogawa D, Wada J, Makino H. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**. 2005 Sep 1;69(3):237-42

